

**Quantitative Bestimmung der
Epidermisdicke, DNS-Synthese und
entzündlichen Reaktion bei initialer Psoriasis**

Roland Parzefall

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0038

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. O. Braun-Falco

Quantitative Bestimmung
der Epidermisdicke, DNS-Synthese
und entzündlichen Reaktion
bei initialer Psoriasis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Roland Parzefall
aus München

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. E. Christophers

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.2.1973



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSÜBERSICHT

<u>I. Einleitung</u>	3
a. Klinische Aspekte	3
b. Feinstrukturelle Merkmale	4
c. Fragestellung	6
 <u>II. Material und Methoden</u>	 8
a. Psoriatisch erkranktes Gewebe	8
1. Patientengut	8
2. Autoradiographische Markierung und Gewebsentnahme	9
3. Autoradiographische Technik	10
4. Bestimmung der auszuwertenden Präparate	11
5. Bestimmung der epidermalen Oberflächenlänge	11
6. Bestimmung der epidermalen Dicken	11
7. Bestimmung der markierten Zellen	12
8. Bestimmung der subepidermalen Entzündungszellen	12
9. Bestimmung des Abstandes vom Herdzentrum	13

b. Normale, nicht erkrankte menschliche Haut	13
Bestimmung der subepidermalen Zellen	13
<u>III. Ergebnisse</u>	15
a. Histologische Merkmale	15
b. Autoradiographische Ergebnisse	16
c. Tabellen der Meßwerte	20
d. Quantitative Ergebnisse	27
<u>IV. Besprechung der Ergebnisse</u>	41
a. Vergleichende Interpretation der histologischen Beobachtungen	46
b. Deutung der Befunde	49
<u>V. Zusammenfassung</u>	55
<u>VI. Literaturverzeichnis</u>	56

I. EINLEITUNG

Trotz der relativ großen Häufigkeit der Psoriasis mit einer Morbidität von 1 bis 2 % der Gesamtbevölkerung Mitteleuropas (36, 37) ist die Ursache dieser Erkrankung ungeklärt. Zahlreiche Einzelbeobachtungen über mögliche ursächliche Faktoren wurden von verschiedenen Autoren berichtet (Zusammenfassungen: BRAUN-FALCO, 5,6). Bemühungen, mit der Entdeckung eines Erregers, einer immunologischen Fehlreaktion, einer Stoffwechselstörung oder einem gestörten Regelmechanismus zwischen Zellneubildung und Zellverlust die Krankheit erklären zu können, haben jedoch nur vereinzelt Unterstützung gefunden. Sie kommen als alleinige nachweisliche Ursache für die Entstehung dieser Krankheit nicht in Betracht. Obwohl die krankhaften Veränderungen der Haut morphologisch und biochemisch eingehend untersucht wurden, ist es erstaunlicherweise bisher nicht gelungen, die pathogenetische Schrittfolge, die zu den bekannten, klinisch sichtbaren Veränderungen der Haut führt, darzustellen.

a. Klinische Aspekte

Hervorstechende Merkmale dieser Erkrankung sind unterschiedlich große, flacherhabene, rötliche Herde von

scharfer Begrenzung, die sich durch eine silberglänzende Schuppenauflage auszeichnen. Die Schuppen zeigen eine relativ geringe Kohärenz, d.h., die Zellverbände lösen sich leicht von einander und lassen sich durch Abstreichen mit dem Fingernagel ohne weiteres entfernen. Die Herde können konfluieren und somit große Hautareale bedecken; ihr Auftreten ist an die keratinisierende Epidermis des äußeren Integuments, einschließlich der äußeren Anhangsgebilde (Nägel, Haare), gebunden; an den Schleimhäuten sind psoriatische Veränderungen nicht zu beobachten (38).

b. Feinstrukturelle Merkmale

Im Vordergrund der lichtmikroskopischen Hautveränderungen steht die ausgeprägte Verdickung (Akanthose) der Epidermis die das 4 - 6fache der normalen Epidermisdicke erreicht (6,10,23,27,29). Damit verbunden ist eine deutliche Verlängerung der dermalen Papillen (Papillomatose) mit korkenzieherartig gewundenen Kapillaren: pro Papille eine Kapillare (1,2,6, 8,24,35,40,41). Kennzeichnend ist neben der beträchtlichen Dickenzunahme der Epidermis die Störung der Verhornung: Sie besteht in einer mehr oder wenig stark ausgeprägten Parahyperkeratose mit Verlust des Stratum granulosum, die stellenweise von einer Orthohyper-

keratose abgelöst wird (4,5,6). Die Zellen des rete Malpighi sind bis auf das dreifache ihres ursprünglichen Volumens vergrößert (5); in den Interzellularräumen finden sich gelegentlich Leukocyten (Granulocyten); an einzelnen Schnitten kann diese Exocytose jedoch so stark werden, daß es zu einer subcornealen Mikroabszeßbildung (Munro) kommt (6). Funktionell gesehen ist die Epidermopoesis in diesen veränderten Hautarealen um ein vielfaches gesteigert: der normalerweise vierzehntägige Zeitraum bis zu einer vollständigen Erneuerung der lebenden Epidermisschichten (turn-over) dauert bei der Psoriasis nur 3 bis 4 Tage (45, 47,49,50), d.h., neugebildete Tochterzellen der unteren Epidermispartien sind in 3 bis 4 Tagen an die Hautoberfläche gewandert. Diese hochgradig gesteigerte Zellneubildung ist die Ursache für die exzessive Schuppenbildung, die sich klinisch bei diesen Patienten zeigt.

Das entzündliche Infiltrat in der Cutis besteht vorwiegend aus Makrophagen, histiocytären Elementen, vereinzelt auch Rundzellen und ist insgesamt gesehen recht unspezifisch (8,9). Auch die adnexialen Epithelbezirke (Schweißdrüsenausführungsgänge oder Haarfollikel) bilden sich durchweg hyperplastisch um, Verhornungsstörungen wurden dort jedoch nicht angetroffen.

Die Krankheit ist somit gesehen ein Prozess, der sich im wesentlichen auf das interfollikuläre Hautgebiet erstreckt und daher eine Interpretation der Krankheit von seiten der Adnexen nicht erlaubt.

c. Fragestellung

Ausgehend von den bisher erarbeiteten histometrischen Erkenntnissen über die quantitativen Veränderungen der Haut (Dermis und Epidermis) und ihrer Beziehung zu der proliferativen Aktivität dieser Epidermis (27,47) wurde in dieser Arbeit der Versuch unternommen, die Korrelation zwischen Epidermisvolumen, epidermaler Zellneubildung und der entzündlichen Reaktion der darunterliegenden Dermis quantitativ zu erfassen. Neuere Untersuchungen (CHRISTOPHERS und BRAUN-FALCO,27) hatten ergeben, daß in den Läsionen voll entwickelter Psoriasisherde epidermale und dermale Größenzunahme sich in gleicher Weise nachweisen läßt. So zeigte die Epidermisdicke wie auch die volumenmäßige Vergrößerung des Papillarkörpers eine auffallende Parallelität, die bei der quantitativ-histometrischen Verfolgung des Gesamtherdes vom Rande bis ins Zentrum nachweisbar wurde. In direkter Beziehung zu dieser Veränderung stand gleichfalls auch der Umfang der epidermalen Zellneubildung,

die durch autoradiographischen Nachweis von ^3H -Thymidin-Einbau in prämitotische Zellkerne bestimmt wurde. Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß im Zentrum von Herden mit etwa 2 cm Durchmesser die epidermalen Dickenwerte wie auch die Volumenzunahme des Papillarkörpers die höchsten Werte erreicht haben. Jedoch war es nicht möglich, anhand dieser Daten zu einer Interpretation dieses Krankheitsgeschehens zu gelangen. Insbesondere blieb die Frage, in welchen Gewebsschichten, Epidermis oder Dermis, die Krankheit ihren Ausgang nimmt, unbeantwortet. Die vorliegenden Untersuchungen wurden durchgeführt, um mit Hilfe der gleichen Technik zu einer weitergehenden Interpretation der Pathogenese dieser Erkrankung zu gelangen.

II. MATERIAL UND METHODEN

a. Psoriatisch erkranktes Gewebe

1. Patientengut

Die zur Untersuchung der psoriatischen Haut verwendeten Gewebsstückchen stammen von Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, die zur Behandlung ausgedehnter, über den ganzen Körper verstreuter Psoriasisherde, stationär aufgenommen worden waren. Von insgesamt 12 Patienten, die sich freiwillig damit einverstanden erklärten, wurden Excisate entnommen. Die Effloreszenzen waren nicht vorbehandelt.

Bei der Auswertung mußten 5 Präparate, teils wegen unzureichender Markierung, teils wegen zu starker Hintergrundmarkierung, verworfen werden. In der folgenden Zusammenstellung sind die Daten der 7 Patienten, bei denen das entnommene Hautmaterial ausgewertet werden konnte, festgehalten.

Tabelle 1

Präp. Nr.	Geschl.	Alter	Entnahme- stelle	n	Tab.	Abb.
1	fem.	58	Unterarm	4	2	3
2	fem.	20	Unterarm	3	3	4
3	fem.	66	Rücken	4	4	5
4	mask.	54	Gesäß	4	5	6
5	fem.	38	Gesäß	3	6	7
6	mask.	37	Unterarm	3	7	8
7	fem.	18	Ober- schenkel	4	8	9

n = Anzahl der ausgewerteten Schnitte

Tab. = Meßwerte in der betreffenden Tabelle

Abb. = Ergebnisse in der betreffenden Abbildung
graphisch dargestellt

2. Autoradiographische Markierung und Gewebsentnahme

Zur Markierung wurde Thymidin-Methyl- ^3H verwendet, das von Radiochemical Center Amersham, England, in einer Menge von 1 ml und mit einer spezifischen Aktivität von 2,8Ci/mM bezogen wurde. Durch Verdünnen mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 uCi/0,1 ml wurde die verwendete Injektionskonzentration hergestellt. Zur Excision wurde jeweils ein initialer Psoriasis-herd mit einer klinisch sichtbaren Ausdehnung von etwa 2-3 mm Durchmesser ausgewählt. An der zu excidierenden

Stelle ist durch subcutane Umspritzung mit 0,1 ml der ^3H -Thymidinlösung (≈ 10 uCi) das Hautgewebe infiltriert worden. Nach jeweils 30 min ist dann ein etwa fünf-pfennigstückgroßes Hautstückchen, einschließlich des subcutanen Fettgewebes operativ entnommen worden, nachdem vorher durch Injektion von 1,8 ml 1%-iger Scandicainlösung die Stelle lokal anästhesiert worden war. Diese Excisionen wurden alle vormittags zwischen 10.00 und 12.00 Uhr vorgenommen.

3. Autoradiographische Technik

Zur Anfertigung von Gewebsschnitten wurden sämtliche Gewebeproben 24 h in 10%igem neutralem Formalin fixiert, in Paraffinblöcke eingebettet und anschließend in Serie geschnitten, wobei die Schnittdicken zwischen 4 u. 5 μ lagen. Nach anschließender Entparaffinierung wurden die Präparate mit Kodak AR 10 Stripping bei etwa 22°C beschichtet und getrocknet. Darauf wurden die Präparate bei minus 20°C lichtverschlossen 28 Tage exponiert. Anschließend folgte die Entwicklung (Kodak D19DV) und die Fixierung, sowie, nach gründlicher Wässerung, die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und die Einbettung unter Verwendung von Karion F.

4. Bestimmung der auszuwertenden Präparate

Durch lichtmikroskopische Betrachtung der gewonnenen Serienschmittpräparate wurden diejenigen Präparate ausgewählt, bei denen das Zentrum des psoriatischen Herdes angeschnitten war. 4 unmittelbar aufeinanderfolgende Schnitte wurden quantitativ ausgewertet. In den Fällen 2, 5 u. 6 konnten nur 3 aufeinanderfolgende Schnitte verwendet werden.

5. Bestimmung der epidermalen Oberflächenlänge

Die zur Vermessung verwendeten Präparate wurden mit einem mikroskopischen Projektor (Zeiss Prado 500) 300-fach vergrößert und die Umrisse der Epidermis auf Papier nachgezeichnet. An markanten Stellen (Papillen, Einkerbungen an der Hautoberfläche) wurde das so gewonnene vergrößerte Abbild der Epidermis, in Abständen von ca. 10 - 20 cm ($\pm$ 333 - 667 μ) senkrecht zum Verlauf der epidermalen Oberfläche, unterteilt. Die Oberflächenlänge der so entstandenen Abschnitte ist mit Hilfe eines Rollmessgerätes in cm vermessen und auf μ tatsächliche Oberflächenlänge umgerechnet worden.

6. Bestimmung der epidermalen Dicken

Es wurden dafür die in der Vergrößerung abgezeichneten Epidermisflächen der einzelnen Präparatabschnitte

planimetrisch in cm^2 vermessen (planimeter Fa. Ott, Kempten/Allgäu). Durch Division durch die dazugehörige Oberflächenlänge der Epidermis und anschließende Umrechnung in μ wurden die durchschnittlichen Dickenwerte für jeden Meßabschnitt gewonnen.

7. Bestimmung der markierten Zellen

Bei lichtmikroskopischer Betrachtung wurden innerhalb der durch markante Stellen festgelegten Abschnitte die jeweiligen basalen und suprabasalen Zellen, die durch Silberkornschwärzung markiert waren, ausgezählt, wobei jede Zelle mit mehr als 4 Silberkörnern über dem Hintergrund als markiert angenommen wurde. Die ermittelten Anzahlen wurden in Beziehung zur Epidermisoberflächenlänge der jeweiligen Abschnitte gebracht und quantitativ als markierte Zellen pro 100 μ epidermale Oberflächenlänge (MZ/100 μ OFL) dargestellt.

8. Bestimmung der subepidermalen Entzündungszellen

Die Zahl der subepidermalen Entzündungszellen wurde in gleicher Weise wie oben dargestellt, abschnittsweise bis zu einer Tiefe von ca. 200 μ unter der Basalmembran ermittelt und quantitativ als Anzahl der Entzündungszellen pro 100 μ epidermale Oberflächenlänge (EZ/100 μ OFL) angegeben. In diesen Werten sind auch die ortsständigen Bindegewebszellen enthalten.

9. Bestimmung des Abstandes vom Herdzentrum

Vom Gesamtherd jedes Präparates wurde mit Hilfe von lichtmikroskopisch feststellbaren histologischen Merkmalen die Mitte eines jeden Herdes festgelegt. Es wurde dann die Mitte jedes Meßabschnittes eines Präparates auf die dazugehörige Mittellinie bezogen und ihr Abstand in mm angegeben. Diese Meßgröße bezeichnen wir im folgenden mit Schnittiefe a .

b. Normale, nicht erkrankte menschliche Haut

Als Kontrolle dienten 5 Gewebsabschnitte normaler Rückenhaut (Patientenalter durchschnittlich 45 Jahre), die entsprechend der vorher angegebenen Methodik (Paraffinschnitte von 5 u Dicke; Haem.-Eosin-Färbung) zur histologischen Verwendung aufgearbeitet wurden.

Bestimmung der subepidermalen Zellen

Die Oberflächenlänge der Epidermis wurde bei diesen Präparaten über die ganze Präparatausdehnung gemessen (analog der oben beschriebenen Methode, jedoch unter Verzicht auf eine Einteilung in Abschnitte) und in u wiedergegeben. Durch Auszählen aller subepidermalen Zellen (meist ortsständige Bindegewebszellen) bis zu einer Tiefe von ca 200 u von der Basalmembran entfernt und rechnerischen Bezug auf die gemessene Länge der

Epidermisoberfläche ergab sich die quantitative Angabe in EZ/100 u OFL. (Die Abkürzung EZ wurde analog der auf S. 12 unter 8. verwendeten Abkürzung gewählt.)

III. ERGEBNISSE

a. Histologische Merkmale

Die lichtmikroskopisch erkennbaren Veränderungen in den Hautexcisaten waren gleichförmig. Unterschiede bestanden lediglich im Ausmaß der Gewebsveränderungen. Es erscheint deshalb möglich sie für alle ausgewerteten Gewebspräparate zusammenfassend darzustellen.

Die wesentlichen Veränderungen betreffen sowohl die Dermis wie auch die Epidermis der interfollikulären Hautbezirke. Die Adnexen sind durchweg regelrecht aufgebaut und weisen keine pathologischen Veränderungen auf. Auffallend ist im Papillarkörper der oberen Dermis eine ausgeprägte Volumenzunahme einzelner Papillen mit ödematöser Durchtränkung dieser Gewebsbezirke. Die Gefäße sind geschwollen, es zeigen sich perivaskulär angeordnete, dichte, rundzellige, histiocytäre, vereinzelt makrophagocytäre Infiltrate, die bis an die Epidermis-Cutis-Grenze reichen. In einzelnen Arealen erscheint die Basalmembran durchbrochen und eine Aggregation von Leukocyten ist in der Epidermis nachweisbar. Die epidermalen Interzellularräume sind spongiotisch verbreitert. In den basalen Zellagen werden mehr mitotische Figuren angetroffen als es der Norm entsprechen würde. Ein Stratum granulosum fehlt

nur abschnittsweise. Statt dessen zeigt sich in diesen Arealen eine fokale Parakeratose. Nur selten ist die Hornschicht excessiv verdickt; überwiegend liegt eine mäßiggradige Hyperkeratose vor, die stellenweise (s. o.) parakeratotisch verändert ist. Gelegentlich werden in der nichtverhornten Epidermis nekrotisch-vakuolier- te Zellen angetroffen. Die Epidermiszellen selbst er- scheinen hypertrophisch geschwollen.

b. Autoradiographische Ergebnisse

Von den entnommenen Gewebeproben waren insgesamt 7 Präparate quantitativ auswertbar (4 Präparate muß- ten wegen unzureichender Markierung, 1 wegen zu star- ker Hintergrundmarkierung verworfen werden). In die- sen Präparaten zeigte sich eine Markierung der basa- len Epidermispartien nach lokaler ^3H -Thymidin-Injek- tion, wobei markierte Kerne zum Teil in der zweiten (suprabasalen) Zellschicht angetroffen wurden. Auf- fallend war, daß im Zentrum der Gewebsveränderungen, wo intrapapilläres Ödem und die Verhornungsstörung sich deutlich abhoben, eine weniger intensive Schwär- zung der markierten Zellkerne angetroffen wurde. Die hier dargestellten Zellkerne zeigten nur wenig Silber- korngranula im Vergleich zu unmittelbar benachbarten Epidermispartien, die häufig eine massive Aufnahme des

angebotenen tracers aufwiesen (s. Abb. 1 u. 2). Ebenso wurden adnexiale Epithelbezirke im Vergleich zu diesen veränderten Hautarealen massiv markiert.

^3H -markierte Zellen waren in den entzündlichen Infiltratbezirken der Cutis häufiger anzutreffen; ihre Silberkornschwärzung war durchweg stark und entsprach somit Beobachtungen auch an den nicht veränderten Bezirken der Dermis, in denen jedoch seltener markierte Kerne (Fibroblastenkerne?) nachweisbar waren.

Zusammenfassend ergaben sich aus diesen Beobachtungen zwei wesentliche Befunde:

1. Eine deutlich erhöhte Zahl von ^3H -Thymidin markierten Epidermiszellen und
2. eine Verminderung der Silberkornschwärzung über Epidermiszellen, die im Bereich einer ödematös entzündlichen Veränderung lagen.

In den Abb. 1 u. 2 sind die eben besprochenen Gewebsveränderungen photographisch festgehalten. Die Photographien wurden von Präparaten hergestellt, die für die quantitative Auswertung verwendet worden waren.

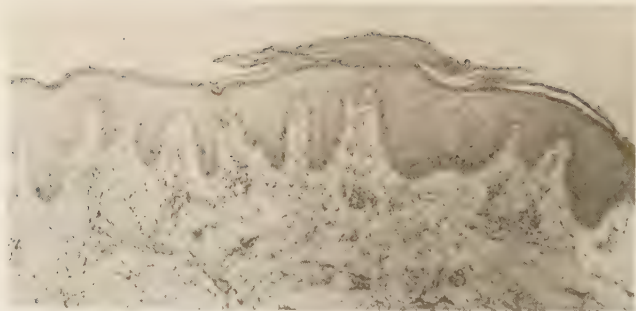


Abb. 1 a (Mikr. Vergr. 32-fach)

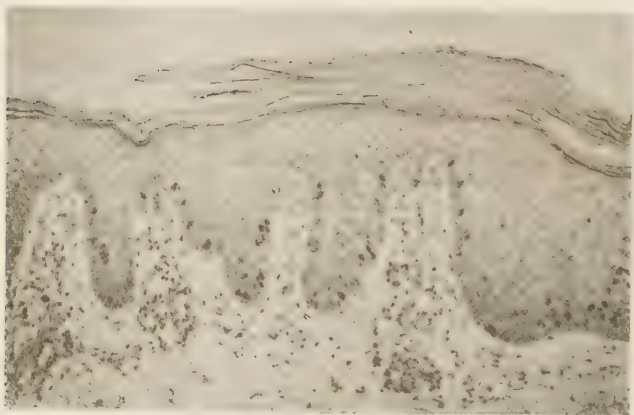


Abb. 1 b (Mikr. Vergr. 80-fach)

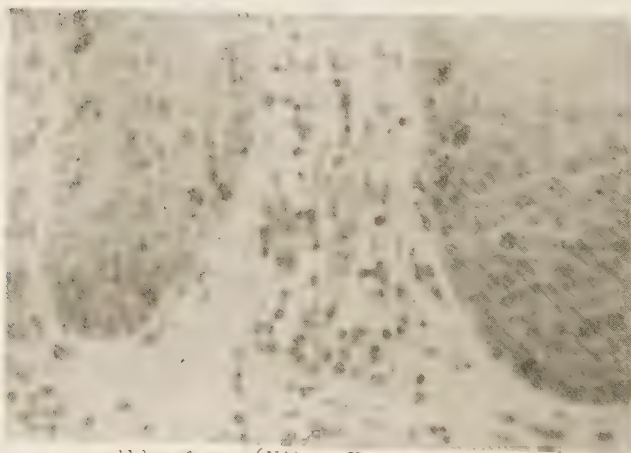


Abb. 1 c (Mikr. Vergr. 128-fach)

Abb. 1 a - c: Initiale Psoriasis mit parahyperkeratotischer Verhornung im Zentrum des Herdes. Der Papillarkörper weist in diesem Bereich eine auffallende ödematöse Schwellung auf, die Kapillaren sind erweitert. Im perivaskulären Bereich findet sich eine deutlich vermehrte, rundzellige, histiocytäre Reaktion. Die Epidermis ist nur mäßiggradig verdickt und zeigt eine verstärkte Ausziehung der rete-Leisten. In den basalen Partien finden sich zahlreiche ^3H -Thymidin markierte Zellen, die eine vergleichsweise geringe Silberkornschwärzung aufweisen (Vergl. Abb. 2).

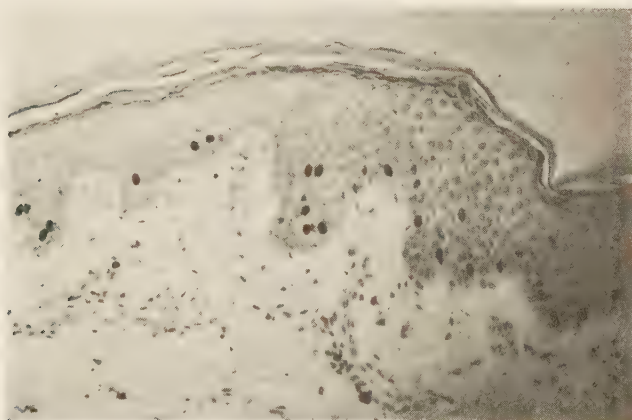


Abb. 2 (Mikr. Vergr. 80-fach)

Initiale Psoriasis, Randbezirk. Mäßiggradige Dilatation der subepidermalen Kapillaren mit stärkerer zelliger Durchsetzung des Papillarkörpers. Die Zahl der ^3H -Thymidin-markierten Zellen in der Epidermis ist deutlich erhöht. Die markierten Zellkerne weisen durchweg eine intensive Silberkornschwärzung auf (Vergl. Abb. 1).

c. Tabellen der Meßwerte

Erklärung der Abkürzungen:

- a = Schnitttiefe in mm
- b = Steigung der Geraden
- d = Durchschnittliche Dicke der Epidermis in μ
- $\bar{d}$ = Mittelwert für alle d
- $\frac{EZ}{OFL}$ = Anzahl der subepidermalen Entzündungszellen,
bezogen auf 100 μ epidermale Oberflächenlänge
± Standardabweichung
- Gruppe = Einteilung nach $\frac{EZ}{OFL}$
- l = Länge der epidermalen Oberfläche in μ
- $\frac{MZ}{OFL}$ = Anzahl der markierten Zellen, bezogen auf
100 μ epidermale Oberflächenlänge
± Standardabweichung
- $\frac{\overline{MZ}}{OFL}$ = Mittelwert für alle $\frac{MZ}{OFL}$
- n = Anzahl der Meßwerte
- r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 2

Meßwerte von Präparat Nr.1

l(u)	d(u)	$\frac{MZ}{OFL}$	$\frac{EZ}{OFL}$	a(mm)	Gruppe
389	86,7	2,82 $\pm$ 0,49	11,3 $\pm$ 1,3	5,93	I
335	98,0	2,98 $\pm$ 0,58	12,4 $\pm$ 1,8	5,57	I
471	79,0	2,28 $\pm$ 0,40	8,4 $\pm$ 0,8	5,17	I
528	85,4	1,94 $\pm$ 0,39	7,6 $\pm$ 0,9	4,76	I
402	82,6	1,92 $\pm$ 0,45	9,0 $\pm$ 1,0	4,20	I
548	94,5	2,50 $\pm$ 0,51	4,8 $\pm$ 0,7	3,73	I
530	98,5	2,97 $\pm$ 0,62	10,0 $\pm$ 1,1	3,19	I
562	100,6	3,51 $\pm$ 0,69	12,9 $\pm$ 1,4	2,64	I
623	114,6	4,33 $\pm$ 0,67	10,1 $\pm$ 1,1	2,05	I
353	136,9	5,73 $\pm$ 1,15	6,9 $\pm$ 1,1	1,56	I
443	154,4	7,90 $\pm$ 1,61	8,1 $\pm$ 1,4	1,17	I
685	234,5	11,82 $\pm$ 1,19	15,3 $\pm$ 2,9	0,60	I
517	174,8	9,08 $\pm$ 1,22	17,5 $\pm$ 3,3	0,00	I
682	191,1	10,19 $\pm$ 1,61	10,2 $\pm$ 2,6	0,60	I
420	88,9	5,71 $\pm$ 0,72	9,1 $\pm$ 1,4	1,15	I
537	89,1	2,88 $\pm$ 0,73	9,1 $\pm$ 1,3	1,63	I
289	94,5	3,80 $\pm$ 0,76	6,5 $\pm$ 1,2	2,04	I
594	78,4	2,69 $\pm$ 0,54	8,7 $\pm$ 0,8	2,48	I
395	77,2	3,22 $\pm$ 0,58	7,3 $\pm$ 1,7	2,98	I
559	105,1	3,66 $\pm$ 0,73	8,4 $\pm$ 1,3	3,46	I
480	80,0	2,86 $\pm$ 0,56	7,4 $\pm$ 1,2	3,97	I

Tabelle 3

Meßwerte von Präparat Nr.2

l(u)	d(u)	$\frac{MZ}{OFL}$	$\frac{EZ}{OFL}$	a(mm)	Gruppe
640	92,0	1,51 $\pm$ 0,30	24,8 $\pm$ 5,1	4,11	II
500	106,7	1,80 $\pm$ 0,36	24,6 $\pm$ 4,8	3,54	II
373	101,0	2,05 $\pm$ 0,41	26,8 $\pm$ 4,7	3,11	II
726	120,7	3,26 $\pm$ 0,65	25,3 $\pm$ 4,9	2,56	II
533	144,7	3,94 $\pm$ 0,79	26,5 $\pm$ 5,2	1,93	II
467	133,3	2,85 $\pm$ 0,58	52,2 $\pm$ 6,5	1,43	III
467	159,3	2,50 $\pm$ 0,62	74,2 $\pm$ 7,2	0,96	III
467	213,0	3,49 $\pm$ 0,46	85,8 $\pm$ 7,6	0,49	III
520	222,0	5,12 $\pm$ 1,02	76,4 $\pm$ 7,1	0,00	III
507	214,6	4,40 $\pm$ 0,88	54,5 $\pm$ 5,7	0,51	III
667	145,7	2,89 $\pm$ 0,57	46,2 $\pm$ 5,7	1,10	III
527	152,6	2,84 $\pm$ 0,56	42,8 $\pm$ 5,1	1,70	III
527	135,0	2,97 $\pm$ 0,63	24,0 $\pm$ 4,2	2,22	II
473	118,3	2,18 $\pm$ 0,44	22,9 $\pm$ 3,8	2,72	II

Tabelle 4

Meßwerte von Präparat Nr.3

l(u)	d(u)	$\frac{MZ}{OFL}$	$\frac{EZ}{OFL}$	a(mm)	Gruppe
437	58,0	$0,97 \pm 0,25$	$14,7 \pm 2,3$	4,12	I
311	66,5	$0,88 \pm 0,31$	$16,2 \pm 2,6$	3,75	I
418	77,1	$1,31 \pm 0,67$	$13,9 \pm 1,5$	3,39	I
426	81,4	$1,58 \pm 0,47$	$22,1 \pm 2,0$	2,96	II
411	89,0	$2,49 \pm 1,13$	$15,5 \pm 1,0$	2,54	I
346	93,2	$2,52 \pm 0,92$	$16,0 \pm 0,7$	2,17	I
354		Follikel		1,96-1,61	
415	115,2	$3,19 \pm 1,04$	$18,8 \pm 4,4$	1,43	I
388	123,1	$6,12 \pm 1,16$	$14,8 \pm 1,3$	1,03	I
363	189,1	$7,78 \pm 1,22$	$28,0 \pm 5,1$	0,65	II
346	239,8	$6,43 \pm 0,87$	$39,8 \pm 4,1$	0,30	II
254	173,0	$3,54 \pm 1,58$	$62,8 \pm 4,8$	0,00	III
476		Follikel		0,13-0,52	
390	260,3	$5,19 \pm 0,43$	$89,1 \pm 5,3$	0,80	III
435	259,9	$5,74 \pm 0,58$	$88,0 \pm 5,2$	1,21	III
363	138,4	$2,06 \pm 1,29$	$72,1 \pm 4,6$	1,61	III
354	130,2	$2,82 \pm 0,24$	$36,6 \pm 3,0$	1,97	II
362	110,8	$2,62 \pm 0,74$	$26,8 \pm 1,4$	2,33	II
300	86,3	$2,00 \pm 1,31$	$26,9 \pm 2,3$	2,66	II
333	59,2	$1,42 \pm 0,81$	$23,4 \pm 1,5$	2,97	II

Tabelle 5

Meßwerte von Präparat Nr.4

l(u)	d(u)	$\frac{MZ}{OFL}$	$\frac{EZ}{OFL}$	a(mm)	Gruppe
827	73,0	2,37 $\pm$ 0,23	16,5 $\pm$ 3,1	2,37	I
900	82,7	3,55 $\pm$ 0,71	13,1 $\pm$ 2,5	1,50	I
793	96,3	4,58 $\pm$ 0,92	13,6 $\pm$ 2,8	0,66	I
520	136,7	5,38 $\pm$ 1,05	19,7 $\pm$ 3,9	0,00	I
773	123,3	3,96 $\pm$ 0,79	12,3 $\pm$ 2,5	0,65	I
773	98,3	4,01 $\pm$ 0,84	9,0 $\pm$ 1,8	1,42	I
633	86,7	2,63 $\pm$ 0,33	9,0 $\pm$ 1,9	2,12	I

Tabelle 6

Meßwerte von Präparat Nr.5

l(u)	d(u)	$\frac{MZ}{OFL}$	$\frac{EZ}{OFL}$	a(mm)	Gruppe
666	75,8	0,90 $\pm$ 0,18	23,6 $\pm$ 4,9	4,03	II
633	59,6	1,21 $\pm$ 0,24	25,8 $\pm$ 5,2	3,38	II
620	82,4	1,29 $\pm$ 0,26	23,2 $\pm$ 4,5	2,75	II
520	73,7	1,21 $\pm$ 0,35	24,9 $\pm$ 5,0	2,18	II
407	75,1	1,71 $\pm$ 0,35	24,3 $\pm$ 4,9	1,72	II
507	97,6	2,95 $\pm$ 0,59	19,2 $\pm$ 4,0	1,26	I
500	83,3	3,93 $\pm$ 0,83	19,1 $\pm$ 4,4	0,76	I
167	Follikel			0,51-0,34	
680	170,7	6,12 $\pm$ 0,81	33,4 $\pm$ 5,5	0,00	II
493	149,8	5,67 $\pm$ 1,09	29,6 $\pm$ 5,4	0,59	II
373	138,4	4,20 $\pm$ 1,15	26,4 $\pm$ 4,3	1,02	II
447	128,6	5,59 $\pm$ 0,69	18,9 $\pm$ 3,1	1,43	I
761	114,5	3,34 $\pm$ 0,44	17,0 $\pm$ 3,4	2,04	I
613	99,6	4,29 $\pm$ 0,51	15,7 $\pm$ 3,1	2,73	I
507	111,8	3,35 $\pm$ 0,47	12,3 $\pm$ 2,4	3,29	I
560	101,1	2,38 $\pm$ 0,45	12,4 $\pm$ 2,5	3,82	I

Tabelle 7

Meßwerte von Präparat Nr.6

1(u)	d(u)	$\frac{MZ}{OFL}$	$\frac{EZ}{OFL}$	a(mm)	Gruppe
800	92,3	$3,50 \pm 0,70$	$18,4 \pm 3,7$	1,06	I
540	114,0	$3,33 \pm 0,61$	$15,0 \pm 2,9$	0,39	I
233	226,0	$6,57 \pm 1,31$	$28,4 \pm 5,4$	0,00	II
567	126,6	$1,24 \pm 0,25$	$53,3 \pm 5,9$	0,41	III
667	127,3	$2,09 \pm 0,42$	$30,8 \pm 5,2$	1,04	II
480	134,0	$4,51 \pm 0,89$	$19,1 \pm 3,7$	1,61	I
620	115,3	$5,16 \pm 1,03$	$8,0 \pm 1,6$	2,16	I

Tabelle 8

Meßwerte von Präparat Nr.7

1(u)	d(u)	$\frac{MZ}{OFL}$	$\frac{EZ}{OFL}$	a(mm)	Gruppe
503	102,7	$1,69 \pm 0,34$	$28,1 \pm 3,9$	1,72	II
373	129,8	$1,47 \pm 0,29$	$43,5 \pm 5,7$	1,28	III
427	143,0	$3,69 \pm 0,68$	$31,2 \pm 5,4$	0,88	II
453	241,9	$6,23 \pm 0,73$	$30,4 \pm 4,2$	0,44	II
430	233,6	$9,53 \pm 1,39$	$35,5 \pm 5,8$	0,00	II
390	279,6	$9,34 \pm 1,31$	$39,0 \pm 6,1$	0,41	II
503	189,0	$3,57 \pm 0,72$	$41,3 \pm 6,6$	0,86	III
243	Follikel			1,11-1,36	
273	132,2	$1,83 \pm 0,74$	$45,1 \pm 4,4$	1,49	III
400	125,8	$2,12 \pm 0,43$	$33,9 \pm 4,0$	1,83	II
676	104,1	$1,33 \pm 0,27$	$23,5 \pm 3,2$	2,37	II

Tabelle 9

Meßwerte für gesunde menschliche Haut

Frage. Nr.	1(u)	$\frac{\Sigma Z}{OFL}$
A	10 539	4,72
B	11 102	5,89
C	10 965	5,39
D	11 121	4,37
E	11 224	4,57
Mittelwert:		4,98

Tabelle 10

Rechnerisch ermittelte Werte zur Darstellung der Kurven a, b und c der Abb. 8

Gruppe	n	$\bar{d}(u)$	$\frac{\Sigma Z}{OFL}$	r	b
I	46	105,6	3,91	0,95	0,065
II	31	133,7	3,44	0,93	0,040
III	15	178,4	3,27	0,94	0,027

d. Quantitative Ergebnisse

Es erschien uns wichtig, zunächst sämtliche mit dieser Methodik erfassbaren Gewebsparameter (epidermale Dicke; Zahl der ^3H -markierten Zellen pro Länge der Epidermisoberfläche; Zahl der Entzündungszellen pro Oberfläche) quantitativ zu erfassen und in Beziehung zur gesamten Ausdehnung des Einzelherdes darzustellen. Aus diesem Grund wurde das Präparat 1 in seiner gesamten dargestellten Schnittlänge graphisch in der Abb. 3 aufgetragen. Die einzelnen Werte der verschiedenen Kurven a, b und c entsprechen dem arithmetischen Mittel der aus 4 in Serie geschnittenen Einzelproben.

Die Abszisse in der Abb. 3 weist die tatsächliche Länge des psoriatischen Herdes in mm auf. Aus der dargestellten Dickenkurve (a) kann gesehen werden, daß der Durchmesser des hier analysierten Herdes etwa 3 mm beträgt. Auf der Ordinate sind im oberen Bereich der Abbildung die epidermalen Dickenwerte in μ und die Zahl der markierten Zellen / 100 μ OFL dargestellt. Es wird anhand des Kurvenverlaufes deutlich, daß im Randgebiet des Herdes die Epidermisdicke und die Zahl der markierten Zellen steil zunehmen, wobei im Zentrum des Herdes etwa 240 μ , das sind etwa das 3- bis 4fache der normalen Epidermisdicke, gemessen wurden. Auffällig ist ein nahezu paralleler Anstieg der Zahl der ^3H -markier-

ten Zellen / 100 u OFL. Die hier gemessenen Werte liegen bei 11,5 ^3H -markierten Zellen / 100 u OFL im Zentrum des Herdes und etwa 2 - 3 markierten Zellen / 100 u OFL am Rand des Herdes. Es handelt sich somit um eine Steigerung um etwa das 5-fache.

Im Gegensatz zu diesem Kurvenverlauf weist die Zahl der Entzündungszellen in den oberen Cutisbereichen (Ordinatenwerte der Kurve c im unteren Teil der Abb. 3) ein nur geringgradig wellenförmiges Bild auf. Auch im Zentrum des Herdes liegt die Zahl der Entzündungszellen etwa zwischen 5 und 18 / 100 u OFL und zeigt hier keinen besonderen Kurvengipfel. Es sei darauf hingewiesen, daß in diesem Präparat adnexiale Strukturen nicht zur Darstellung kamen.

Ein gegensätzliches Verhältnis dieser Parameter ist in der Abb. 4 dargestellt. Die hier verzeichneten Einzelwerte entsprechen dem arithmetischen Mittel von 3 aufeinanderfolgenden Schnitten. Während die Epidermisdicke im Zentrum des Herdes einen Wert von 222 u erreicht und somit etwa dem 4-fachen der normalen Epidermis entspricht, weist der Verlauf der Kurve der ^3H -markierten Zellen / 100 u OFL einen geringgradig ausgeprägten Gipfel auf, bei dem Werte von 5,12 markierten Zellen / 100 u OFL gemessen wurden. Dies entspricht einer Steigerung von nur etwa dem 2,5fachen

des Ausgangswertes.

Interessant ist nun der Vergleich mit der darunterliegenden Kurve, die die Zahl der Entzündungszellen / 100 u OFL angibt. Hier ist, geringgradig nach links verschoben, ein Kurvengipfel anzutreffen mit Werten von 86 Entzündungszellen / 100 u OFL, d.h., eine Steigerung von etwa dem 5-fachen des Ausgangswertes.

Es sei darauf hingewiesen, daß in sämtlichen hier vorliegenden ausgewerteten Präparaten Entzündungszellen durchweg vermehrt im Corium anzutreffen waren, so daß ein direkter Vergleich mit Normwerten für nichterkrankte Haut erforderlich ist. Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, daß bei nichterkrankter menschlicher Haut gleicher Körperareale, die Zahl der subcornealen Bindegewebszellen knapp 5 Zellen / 100 OFL beträgt.

Das Charakteristische dieser Kurven aus Abb. 4 besteht somit in einer Dissoziation der Zahl der markierten Zellen und der Epidermisdicke und einer auffallenden Häufung der Entzündungszellen im Bereich der krankhaften Veränderung.

Ähnlich wie in Abb. 4 verlaufen auch die Kurven in Abb. 5. Der Unterschied zur Abb. 4 besteht hier in einer zweigipfeligen Kurve für epidermale Dicke und markierte Zellen, während die Entzündungszellzahlen

etwa gleiche Werte wie Abb. 4 aufweisen. Auch hier kommt es zu einer erheblichen Differenz zwischen der Zunahme der Epidermisdicke und der der markierten Zellen, die in auffallendem Gegensatz zu den in Abb. 3 dargestellten Werten liegt. Die Gesamtlänge dieses Herdes beträgt nach Abb. 5 4 - 5 mm. Es ist zu erwähnen, daß im Herd von Abb. 5 die Unterschiede zwischen Epidermisdicke und Zahl der markierten Zellen im rechten Teil des dargestellten Herdes zunehmen, d. h., die epidermale Dicke weist im rechten Randbereich höhere Werte auf als im linken, während die Zahl der markierten Zellen in diesem Bereich geringer ist als im linken Randbereich. Vergleicht man damit den Kurvenverlauf für die Entzündungszellen pro Oberflächenlänge, so entspricht die zur Herdmitte asymmetrisch liegende maximale Dissoziation zwischen Epidermisdicke und Zahl der markierten Zellen dem nach rechts verschobenen Gipfel der Kurve für die Entzündungszellen.

Mit den 3 bisher besprochenen Kurvenverläufen sollen an Extrembeispielen die Ergebnisse der histometrischen Analyse psoriatischer Herde aufgezeigt werden. Während in der Abb. 3 ein nahezu paralleles Verhalten der Epidermisdicke und der ^3H -markierten Zellen festzustellen ist, beobachten wir bei den beiden darauffolgenden Präparaten (Abb. 4 u. 5) eine ausgeprägte

Dissoziation und ein fast gegenläufiges Verhalten dieser beiden Parameter. Vergleicht man dazu die Kurven für die Anzahl der Entzündungszellen (Kurven c), so findet man in Abb. 3 bei der erwähnten geringen Dissoziation der Kurven a und b auch eine nur gering über den Kontrollwerten (gesunde Haut) liegende Erhöhung der Entzündungszellen (Kurve c u. Tab. 9). Dagegen zeigt sich in den Abb. 4 u. 5 bei erhöhten Unterschieden der Ordinatenwerte der jeweiligen Kurven a u. b. ein fast dem Verhältnis dieser jeweiligen Dissoziation proportionales, massives Ansteigen der Werte für die Entzündungszellen / 100 u OFL. D.h.: In den Präparatabschnitten, in denen trotz starker Dickenzunahme nur eine relativ geringe ^3H -Thymidin-aufnahme gemessen wurde, zeigte sich jeweils eine stark ausgeprägte entzündliche Reaktion im oberen Corium und umgekehrt. (Besonders deutlich ist dies an den asymmetrischen Kurvenverläufen der Abb. 5 zu sehen.)

In den nun folgenden Kurven der Abb. 6 - 9 finden sich die bereits besprochenen Ergebnisse durchweg in gleicher Weise wieder. Die Kurven der Abb. 6 u. 7 entsprechen somit im wesentlichen denen der Abb. 3, d.h., es liegt ein etwa paralleles Verhalten der jeweiligen Kurven für die epidermalen Dicken und die der markierten Zellen / 100 u OFL vor, bei gleichzeitig niedrigen Werten für die Zahl der Entzündungszellen, die auch keinen

besonderen Kurvengipfel aufweisen, wenngleich besonders in Abb. 7 die Ordinatendifferenzen der oberen beiden Kurven etwas größer sind als in Abb. 3. Es ist hierbei aber festzustellen, daß die Werte für die Entzündungszellen / 100 u OFL im Maximum und im Durchschnitt ebenfalls etwas höher liegen als in Abb. 3.

In der Abb. 8 sind die Verhältnisse wie sie bei Abb. 4 besprochen wurden wiederzuerkennen. Die Dissoziation der beiden oberen Kurven ist hier ebenfalls markant ausgeprägt, ebenso wie der gleichlaufende Anstieg der Entzündungszellen / 100 u OFL. Auch hier können wir eine auffallende Parallelität in der Verschiebung der jeweiligen Maximalwerte (Dissoziation und Zahl der Entzündungszellen) nach rechts feststellen. Insgesamt gesehen ist sowohl die Dissoziation der Kurven a u. b wie auch das Ausmaß der Entzündung (Kurve c) geringer als in Abb. 4.

Das Präparat Nr. 7 (Abb. 9) nimmt insofern eine Mittelstellung ein, als zwar ein paralleles Verhalten der beiden Kurven für die epidermale Dicke und die Zahl der ^3H -markierten Zellen vorliegt, die Ordinatendifferenzen aber deutlich größer sind, als bei Abb. 3 u. 4. Andererseits ist kein besonderer Gipfel in der Ausprägung der cutanen Entzündung festzustellen, sondern die Werte für die Entzündungszellen / 100 u OFL pendeln

zwischen 30 und 45. Die Mittelwerte zwischen den Kurven mit den Extrembeispielen, die in Abb. 3, 4 u. 5 dargestellt sind, finden sich somit in Abb. 9 wieder.

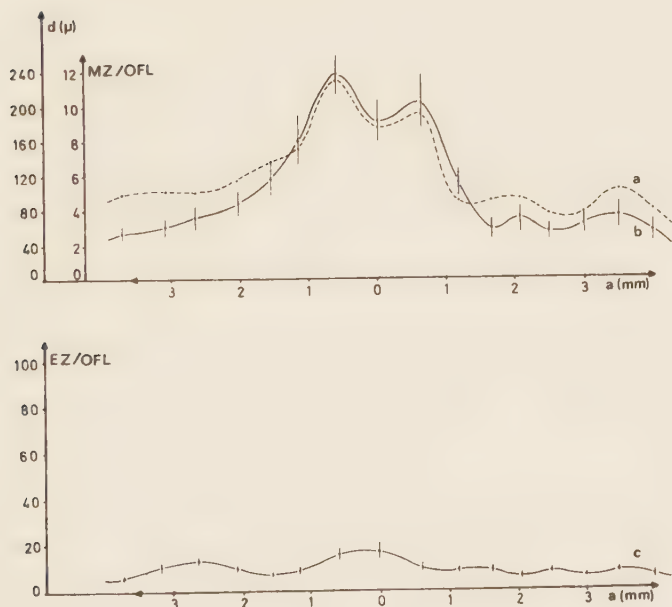


Abb. 3 Präparat Nr.1 (Tab. 2)

Abb. 3 - 9: Graphische Darstellung der Meßwerte der Präparate Nr. 1-7. Epidermale Dicke (Kurve a), Zahl der ^3H -Thymidin markierten Zellen pro 100 u OFL (Kurve b), Zahl der Entzündungszellen pro 100 u OFL (Kurve c) in Abhängigkeit von der Schnitttiefe a.

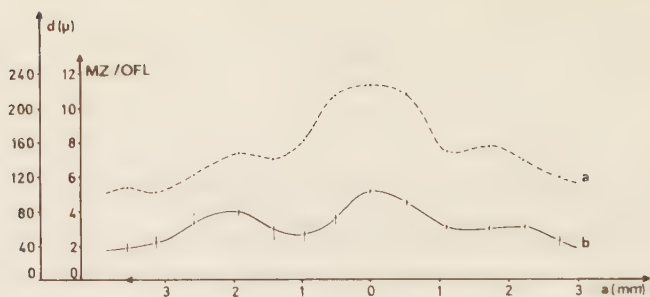


Abb. 4 Präparat Nr.2 (Tab. 3)

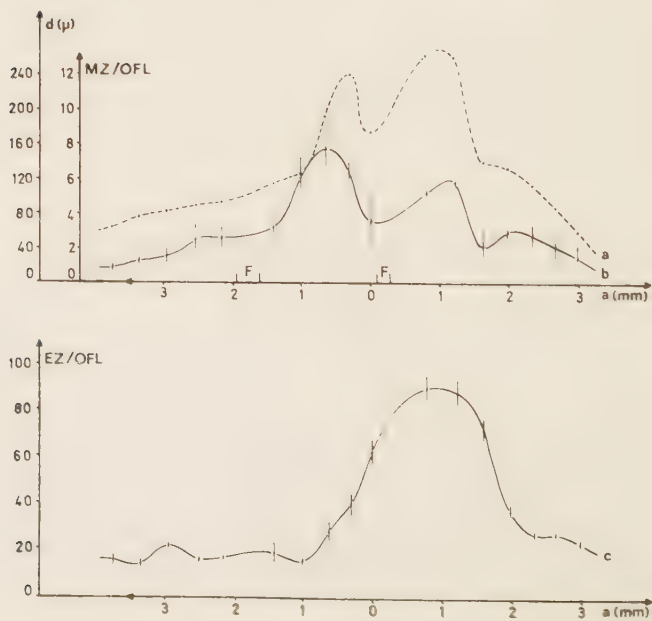


Abb. 5 Präparat Nr.3 (Tab. 4)

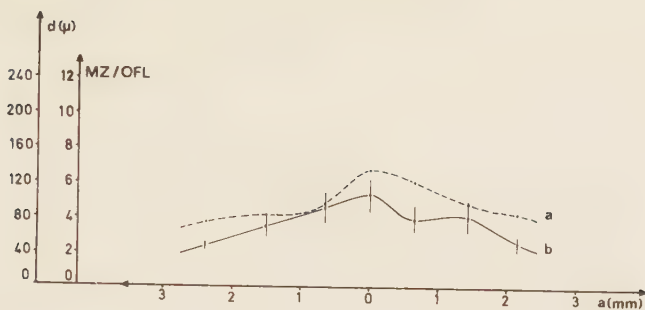


Abb. 6 Präparat Nr.4 (Tab. 5)

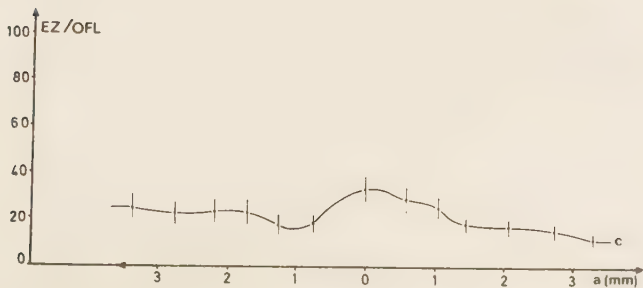
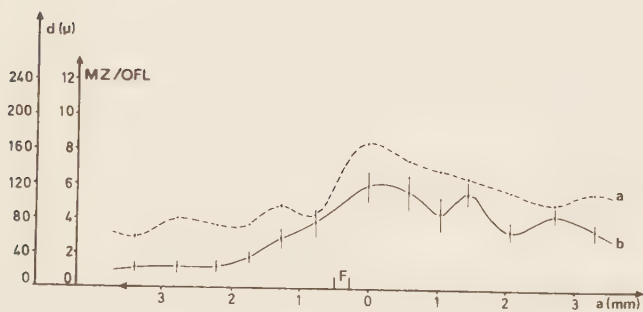
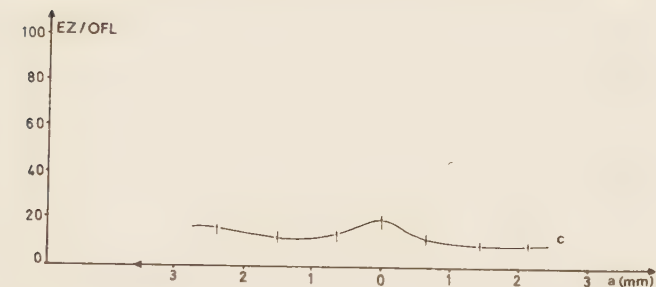


Abb. 7 Präparat Nr.5 (Tab. 6)

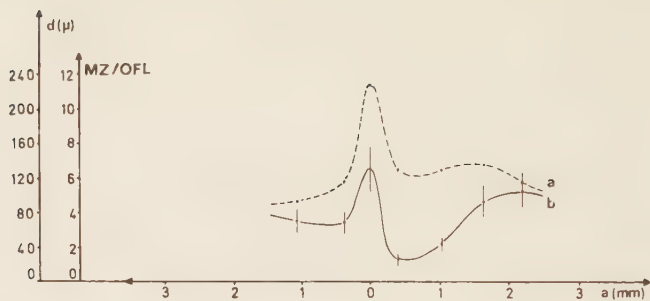


Abb. 8 Präparat Nr.6 (Tab. 7)

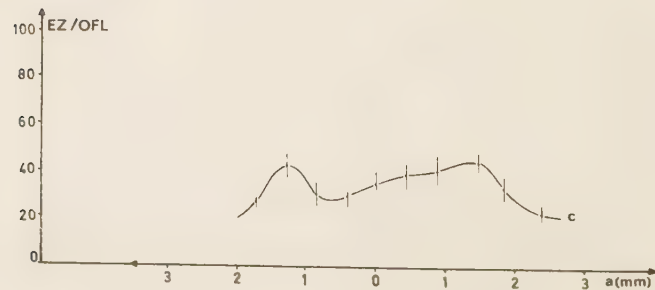
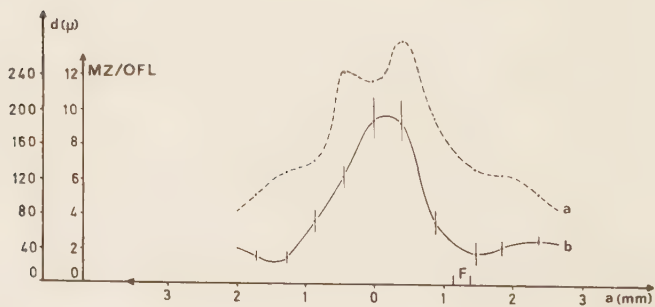
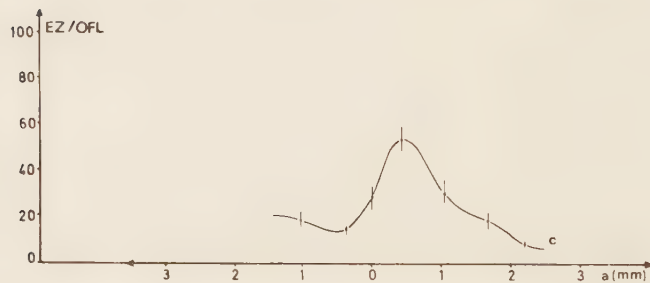


Abb. 9 Präparat Nr.7 (Tab. 8)

Um zu einer vereinheitlichten Darstellung der Relation der jeweils ermittelten epidermalen Dicke zu der an dieser Stelle gemessenen mitotischen Aktivität zu kommen, wurden die Werte der epidermalen Dicken sämtlicher Messabschnitte aus allen ausgewerteten Präparaten (d.h., sämtliche Werte aus den Tab. 2 - 8) als Ordinatenwerte, die entsprechenden Werte für die Zahl der markierten Zellen / 100 u OFL als Abzissenwerte in ein Koordinatensystem eingetragen (s. Abb. 10). Es zeigte sich, daß die so erhaltenen Punkte über einen weiten Bereich des positiven Quadranten verstreut lagen und eine Gesetzmäßigkeit nicht sofort ersichtlich war. Durch die Beobachtungen aus den Abb. 3 - 9 lag der Schluß nahe, daß die dritte gemessene Größe, nämlich die Zahl der Entzündungszellen, entscheidend ist für das Verhältnis epidermale Dicke zur Zahl der markierten Zellen.

Wir haben nun die einzelnen ausgewerteten Präparatabschnitte in 3 Gruppen eingeteilt:

1. Präparatabschnitte mit geringer entzündlicher Infiltration; d.h., die Zahl der Entzündungszellen liegt unter 20 / 100 u OFL (in Abb. 10 sind die einzelnen Meßwerte als Punkte dargestellt und gehören zur Kurve a).
2. Präparatabschnitte mit mittelstarker entzündlicher Infiltration; d.h., die Zahl der Entzündungszellen

liegt zwischen 20 u. 40 / 100 u OFL (in Abb. 10 Darstellung als Ringe, Kurve b).

3. Präparatabschnitte mit starker entzündlicher Infiltration; d.h., die Zahl der Entzündungszellen liegt über 40 / 100 u OFL (in Abb. 10 sind diese Kurvenpunkte als Kreuze dargestellt, Kurve c).

Aus der Gruppierung der einzelnen Meßwerte nach der Stärke der entzündlichen Reaktion ergab sich eine eindeutige Parameterfunktion für die Anzahl der Entzündungszellen in der Korrelation: epidermale Dicke zur Zahl der markierten Zellen. Geometrisch kommt die Beziehung durch die drei Kurven (a, b und c) der Abb. 10 zum Ausdruck.

Es zeigte sich, daß in den einzelnen oben definierten Gruppen die epidermalen Dicken mit den in den dazugehörigen Abschnitten gemessenen Werten für die markierten Zellen in einer linearen Beziehung stehen. Untermauert wird die Signifikanz durch die Werte der Korrelationskoeffizienten, die alle über 0,9 liegen (s. Tab. 10). Sie unterscheiden sich nur durch unterschiedliche Kurvensteigung (Abb. 10 u. Tab. 10). Aus den graphisch dargestellten Beziehungen ergibt sich somit:

Kurve a: Bei einer Epidermisdicke von 100 u sind 3,5 in DNS-Synthese sich befindliche Zellkerne / 100 u OFL anzutreffen, wenn die entzündliche Infiltration geringer als 20 Zellen / 100 u OFL ist.

Kurve b: Bei einer Epidermisdicke von 100 u sind 2,2 in DNS-Synthese sich befindliche Zellkerne / 100 u OFL anzutreffen, (also ein Drittel weniger als bei Kurve a), wenn die entzündliche Infiltration zwischen 20 und 40 Zellen / 100 u OFL liegt.

Kurve c: Daß bei einer Epidermisdicke von gleichfalls 100 u, 1,5 in DNS-Synthese sich befindliche Zellkerne / 100 u OFL nach Verlängerung der Kurve c nach links zu ermitteln sind, (gut über die Hälfte weniger als in Kurve a), wenn die entzündliche Infiltration über 40 Zellen / 100 u OFL beträgt.

Die hier dargestellten Daten weisen somit zunächst eine direkte Korrelation zwischen Epidermisdicke und Zahl der markierten Zellen auf, die wiederum in einer direkten Abhängigkeit zu der Zahl der Entzündungszellen pro epidermaler Längeneinheit steht. Vergleicht man die in Abb. 10 dargestellten Enddicken, so liegen die maximalen Werte zwischen 235 u. 280 u, aber ohne erkennbare unterschiedliche Verteilung auf die einzelnen Gruppierungen, während für die Maximalwerte der markierten Zellen / 100 u OFL eine deutliche Abhängigkeit von der Zahl der Entzündungszellen besteht (Kurve a: maximal 11,8 markierte Zellen / 100 u OFL; Kurve b: 9,5 markierte Zellen / 100 u OFL; Kurve c: 5,7 markierte Zellen / 100 u OFL).

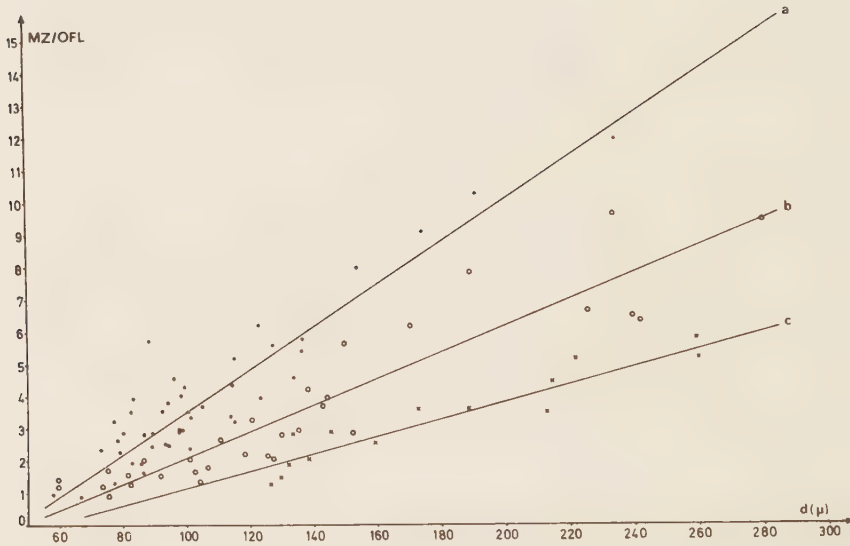


Abb. 10

Die Anzahl der ^3H -Thymidin markierten Zellen pro 100 u OFL (sämtliche Meßwerte der Präparate Nr.1-7) in Abhängigkeit von der epidermalen Dicke. Kurve a: Präparatabschnitte mit EZ/OFL kleiner 20 (Gruppe I der Tab. 2-10); Kurve b: Präparatabschnitte mit EZ/OFL zwischen 20 und 40 (Gruppe II der Tab. 2-10); Kurve c: Präparatabschnitte mit EZ/OFL größer als 40 (Gruppe III der Tab. 2-10).

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Trotz des umfangreichen Literaturmaterials und zahlreicher Einzelbeobachtungen verschiedener Autoren ist die Frage der Pathogenese der Psoriasis nach wie vor ungeklärt. Während in früherer Zeit vorwiegend auf mögliche Erreger oder systemische Stoffwechselstörungen hingewiesen wurde, konnte in den letzten 2 Jahrzehnten klar herausgestellt werden, daß eine stärkere Mitbeteiligung des Gesamtorganismus bei der Psoriasis, wie auch eine Verursachung der Psoriasis durch metabolische, ernährungsbedingte oder infektiöse Faktoren nicht in Frage kommt (5,6).

Das Interesse konzentrierte sich in jüngerer Zeit zunehmend auf die Veränderungen im Manifestationsorgan: Haut. Die histologische Bearbeitung erbrachte durchweg übereinstimmende Befunde, die durch die Bestimmung der funktionellen Epidermisleistung bereichert wurden. So konnten ROTHBERG, CROUNSE und LEE (46) erstmals, mittels radioaktiver Isotopen (Glycin- C^{14}) nachweisen, daß bei der Psoriasis die Lebenszeit der Einzelzellen von 14 Tagen auf 2 - 4 Tage verkürzt wird. Der hochgradig gesteigerte Zellersatz in den basalen Epidermispartien (27,28,33,49,50) wurde besonders von WEINSTEIN und FROST (49) genauer bestimmt. Diese Autoren fanden eine erhebliche Verkürzung der Einzelphasen des Zell-

zyklus, eingeschlossen der S-Phase (DNS-Synthesephase). Die hier erhobenen Beobachtungen führten die Autoren zu der Vermutung, daß die eigentliche grundlegende Störung in einer fehlenden Kontrolle der epidermalen Zellreduplikation besteht. VAN SCOTT und EKEL (47), WEINSTEIN und VAN SCOTT (50), FROST et al (29) nehmen deshalb an, daß die überstürzte Zellneubildung zur Produktion von unreifen (nicht vollständig verhornten) Zellen führt, die nach kurzer Lebenszeit an die Hautoberfläche gelangen und dort in Form von parakeratotischen Schuppen abgestoßen werden.

Diese Ansicht setzt jedoch voraus, daß primär Fehlleistungen bei der Kontrolle der Zellteilung in der psoriatischen Epidermis vorliegen müssen. BRAUN-FALCO (6) hat wiederholt darauf hingewiesen, daß die Störung der Verhornung mit der Bildung parakeratotischer Zellen und das Fehlen von Keratohyalin von zentraler Bedeutung für die Pathogenese der Psoriasis sind. Durch umfangreiche histochemische Methoden wurde die hochgradig gesteigerte Stoffwechselaktivität der Epidermis analysiert. Die Ergebnisse berechtigten die Vermutung, es handle sich bei den epidermal psoriatischen Veränderungen um eine primär in der Ausdifferenzierung auftretende Störung, die in der Folge eine Steigerung der Epidermopoese nach sich zieht.

Auch die Applikation antipsoriatisch wirksamer Substanzen, insbesondere Hydrocortisonderivate, unterstützt diese Auffassung, da eines der ersten Zeichen einer beginnenden Heilung nach lokaler oder auch parenteraler Applikation von Corticosteroiden in einer Wiederherstellung des Stratum granulosum und in einer regelrechten Barrierefunktion besteht.

Auch elektronenmikroskopische Untersuchungen (11, 13-22,39) zeigten massive Alterationen der psoriatischen Epidermis, die in einer Verbreiterung des Interzellularraumes, Verlust der Keratohyalin granula, einem parakeratotischen Hornmaterial und einer deutlichen Vermehrung entzündlicher Zellen im Bereich dieser Epidermisareale bestanden.

Auffällig war jedoch, daß auf ultrastruktureller Ebene eine spezifische Veränderung, die dieser Erkrankung ein eigenes feinstrukturelles Bild schenken würde, nicht gefunden werden konnte. Insbesondere lagen niemals fehlende oder fenlgebildete Tonofilamentbündel vor, sondern die charakteristischen Vorzeichen der regelrechten Hornbildung, nämlich das Tonofilament-Desmosomensystem, erschienen im wesentlichen nicht verändert. Die Situation bleibt somit nach wie vor ungeklärt, wie es von FRY 1968 (30) treffend bezeichnet wurde: "Bisher wurden histologische wie

cytologische Merkmale (der Psoriasis) einzeln untersucht, wobei die jeweils beobachteten Veränderungen, seien sie dermal oder epidermalen Natur, als Primärstörung angesehen wurden."

Auch die charakteristischen Veränderungen der Dermis wurden von verschiedenen Autoren näher untersucht (1, 3, 8, 31, 32, 34, 41, 43). So konnten bereits frühere Beobachter darauf hinweisen, daß das zelluläre Infiltrat im wesentlichen aus Histiocyten und Makrophagen, weniger aus Rundzellen besteht und daß die kennzeichnenden Veränderungen in der oberen Cutis besonders im Papillarkörper liegen. PINKUS und MEHREGAN (43) beobachteten weiterhin, daß sich bei der Psoriasis in Intervallen eine Emigration von Leukocytenaggregaten aus den Papillarkörpergefäßen in die Epidermis vollzieht (firing papilla), die zu einer subcornealen Bläschenbildung (Munrosche Mikroabszessbildung) führt.

BRAUN-FALCO und BURG (9) untersuchten in jüngster Zeit das zelluläre Infiltrat bei der Psoriasis mit Hilfe von cytohistochemischen Methoden. Die hier gewonnenen Erkenntnisse unterstreichen die relativ gleichförmige Zusammensetzung der entzündlichen Zellen: am Herdrand makrocytär-mastocytär, in Herdmitte mehr lymphocytär-leukocytär. Eine Abhängigkeit von der Akuität des Krankheitsgeschehens wurde jedoch nicht

näher untersucht.

Auffallend ist bei allen Beobachtern, daß sich bei den Untersuchungen das Augenmerk hauptsächlich auf einen strukturellen Bezirk der psoriatischen Haut, Dermis oder Epidermis, bezieht (30). Überraschenderweise gelang es bisher nicht, zu einer Korrelation zwischen Gewebsveränderungen in Epidermis und Cutis zu kommen; ebensowenig wie eine Beziehung der pathomorphologischen Substrate zur Akuität der Erkrankung und zur Dauer der Erkrankung bisher nicht erfolgt ist. Die hier dargestellten Untersuchungen hatten deshalb zum Inhalt, mit Hilfe von quantitativen Methoden eine Beziehung zwischen der Größe des psoriatischen Herdes, seiner funktionellen Aktivität (DNS-Synthese = Zellneubildung) und der entzündlichen Reaktion in der Cutis aufzustellen. Dabei wurden experimentelle Daten besonders berücksichtigt. So hatte CHRISTOPHERS (26) am Meerschweinchenohr beobachtet, daß eine lineare Beziehung zwischen dem Epidermisvolumen und der Zahl der ^3H -markierten Zellen eines Hautareals besteht. Mit anderen Worten: je größer das Epidermisvolumen, um so höher ist die Zahl der markierten Zellen in diesem Bereich. In weitergehenden Untersuchungen konnte FOHL (44) beobachten, daß derartige Korrelationen sich auch an verschiedenartigen Epidermisbereichen antreffen lassen, so wurde z.B. die Epidermis der Fußsohle

mit der des Ohres des gleichen Tieres (Meerschweinchen) verglichen.

Wie im folgenden dargestellt werden soll, besitzt die hier beobachtete Linearität der Korrelation: Epidermisproliferation zu Epidermisgesamtvolumen (Dicke), eine besondere Bedeutung bei der Interpretation unserer Befunde..

a. Vergleichende Interpretation der histologischen
Beobachtungen

Die lichtmikroskopische Betrachtung der dargestellten Hautexcisate ergab an sich schon einen überraschenden Befund: während bei ausgewachsenen, voll entwickelten Psoriasisherden sich epidermale Akanthose und Papillomatose mit ausgedehnter parakeratotischer Verhornung als wesentliches histologisches Kennzeichen der Veränderungen darstellen, steht bei den von uns excidierten initialen Effloreszenzen eine massive dermale Entzündung im Vordergrund. Charakteristisch war eine dichte Aggregation entzündlicher Zellelemente im perivaskulären Bereich des oberen Papillarkörpers mit ödematöser Aufschwellung der dargestellten dermalen Papillen. Demgegenüber waren die Dickenzunahmen der Epidermis relativ mäßiggradig und nicht vergleichbar mit den vorher von VAN SCOTT und EKEL (47) wie auch von CHRISTOPHERS und BRAUN-FALCO (27) bestimm-

ten Volumenzunahmen der voll entwickelten psoriatischen Effloreszenzen. Auch die parakeratotische Verhornungsstörung war schwächer ausgeprägt, manchmal fehlte sie vollständig. Die leukocytaire Exocytose in der Epidermis war demgegenüber kein besonderes Merkmal dieser Initialeffloreszenzen. Auffällig war jedoch die spongiotische Verbreiterung der Interzellularräume und die ödematöse Schwellung der epidermalen Einzelzellen.

Zusammengefaßt besteht das besondere Kennzeichen dieser Hautveränderungen in einer massiven Entzündung des dermalen Papillarkörpers und mäßiggradig ausgeprägten Veränderungen der Epidermis, die eine Diagnose: "Psoriasis" vom histologischen Bild her nur mit Mühe gestatteten.

Es besteht in den initialen Effloreszenzen somit ein deutlicher Unterschied zwischen der Ausprägung der entzündlichen Cutisreaktion und den Epidermisveränderungen und dem später sich mehr und mehr ausprägenden charakteristischen Epidermisumbau und der Papillomatose.

Auch die autoradiographischen Beobachtungen boten Überraschung. Es zeigte sich nämlich, daß im Zentrum der Gewebsalterationen der ^3H -Thymidineinbau in DNS-synthetisierende Epidermiszellen erheblich unter der

Thymidinaufnahme lag, die wir in den Randbezirken der Herde verzeichnen konnten. Offensichtlich handelt es sich hierbei nicht um ein vermindertes Thymidinangebot pro Einzelzelle, da unmittelbar unter der Epidermis befindliche Adnexepithelien (Haarfollikel und Schweißdrüsenausführungsgänge) wie auch entzündliche Zellen eine unvergleichbar höhere ^3H -Thymidinaufnahme aufwiesen. Es ist daraus zu folgern, daß diese Zellen im Zentrum des psoriatischen Geschehens verfügbares ^3H -Thymidin in vermindertem Maße einbauen.

Beide Beobachtungen, nämlich die im Herdgebiet auffällig starke entzündliche Reaktion wie auch der verminderte ^3H -Thymidineinbau in die hier befindlichen Epidermiszellen zwangen uns zu einer detaillierten, histometrisch-quantitativen Analyse dieser Prozesse.

In den Abb. 3 - 9 ist die Gesamtsituation in den verschiedenen Excisaten dargestellt worden. Es zeigte sich dabei, daß epidermale Dicke und epidermale Zellneubildung nur dann einen parallelen Kurvenverlauf aufweisen, wenn die entzündliche Cutisreaktion nur gering- bis mäßiggradig ausgeprägt war. (Abb. 3).

Im Gegensatz dazu standen die Präparate (Abb. 4 u. 5), bei denen sich eine hochgradig entzündliche Cutisreaktion nachweisen ließ, die von der oben beschriebenen Dissoziation zwischen Epidermisdicke und epi-

dermalen Regenerationsfähigkeit begleitet wurde.

b. Deutung der Befunde

Die Deutung dieser Befunde bietet sich in der Gesamtanalyse des psoriatischen Geschehens an. Die histologischen Beobachtungen, nach denen die entzündliche Reaktion im Papillarkörper im Vordergrund stand, weisen daraufhin, daß wir es bei der Epidermis mit aller Wahrscheinlichkeit mit einem reaktiven Regenerationsverhalten zu tun haben: Die erhöhte Zellneubildung mit konsekutiver Dickenzunahme ist Ausdruck einer epidermalen Reparation, die Antwort auf ein "störendes Agens".

Offensichtlich steht dieses reparative Verhalten der Epidermis in direkter Beziehung zur cutanen Entzündung (s. Abb. 10). Es ist daher anzunehmen, daß das cutan-entzündliche Geschehen der erste Schritt in der Auslösung der psoriatischen Effloreszenz ist. Die Kurvenverläufe (insbesondere Abb. 10) weisen weiter daraufhin, daß epidermale Schädigung durch ein dermales Agens dosisabhängig ist. So zeigte sich in den Kurven a, b u. c der Abb. 10 ein unterschiedliches Verhalten der epidermalen Dickenzunahme und der epidermalen Regeneration in Abhängigkeit von der Intensität der dermalen Entzündung. Es ist offensichtlich, daß das soge-

nannte "toxische Agens" der Dermis einen inhibitorischen Einfluß auf epidermale Stoffwechselvorgänge hat, insbesondere auf die Aufnahme von ^3H -Thymidin im replikativen Kern.

Aber auch die Verhornung scheint offensichtlich beeinflusst zu werden. Die Synthese von Keratohyalin wie auch die Bildung einer regelrechten Hornschicht sind in diesen Gewebsbereichen gehemmt, die zelluläre Ausdifferenzierung wird von einer sich rasch vollziehenden "Nekrobiose" der oberen Epidermiszellen abgelöst. Ausdruck dafür ist die sichtbare Parakeratose, die Volumenschwellung der Einzelzelle, das interzelluläre Ödem (Spongiose), das fehlende Stratum granulosum.

Das pathogenetische Prinzip der Entwicklung der psoriatischen Hautveränderungen scheint demnach in zwei Schritten zu bestehen:

1. Auslösung durch ein dermales Geschehen mit heftiger entzündlicher Reaktion, unmittelbare Beeinflussung durch dermale "toxische Produkte", die zu einer Hemmung der epidermalen Ausdifferenzierung und zu einer reaktiven Steigerung der Epidermopoese führt.
2. Bei anhaltendem Fortbestand dieser primär dermalen Auslösung vollzieht die Epidermis einen charakteristischen Strukturumbau mit Ausbildung langer Reteleisten, die von dermalen Papillen unterbrochen

werden, ausgeprägte epidermale Hyperplasie mit Fortbestand der ("regenerativ") beschleunigten Epidermopoesis.

Die klinische Erfahrung, daß Psoriasis-effloreszenzen oftmals jahrelang bestehen bleiben, setzt voraus, daß ein "toxisches Agens" kontinuierlich, möglicherweise aber auch in rhythmischen Abständen aktiv sein muß. Erst wenn dieses entzündlich toxische Geschehen im dermalen Papillarkörper nachläßt, kommt es zu einer spontanen Regression der Epidermisdicke, klinisch bekannt als gelegentlich zu beobachtende Spontanheilung.

Diese Deutung der pathogenetischen Gangart der Psoriasis wird gestützt durch unsere histometrisch-quantitativen Untersuchungen, wie auch durch autoradiographischen Analysen der Gewebsproliferation. Die auffällige Bezogenheit der epidermalen Regeneration (DNS-Synthese und Dickenzunahme) zu der Aktivität der Entzündungsprozesse in der Dermis erlaubt zur Zeit keine andere Interpretation.

Erhärtet wird diese Befundinterpretation durch die Tatsache, daß im Zentrum der psoriatischen Veränderungen die ^3H -Thymidinaufnahme vermindert ist. Auch hier deutet sich möglicherweise eine "toxische" Inhibition des epidermalen Zellmetabolismus inclusive

DNS-Synthese an.

Interessanterweise konnten BORN und KALKHOFF (12) kürzlich gleichlautende Beobachtungen mit Hilfe autoradiographischen ^3H -Thymidinnachweises an voll entwickelten Psoriasisherden führen. Diese Autoren wiesen nach, daß die Silberkorndichte pro Zellkern in der hyperplastisch-psoriatisch veränderten Epidermis erheblich unter der Silberkorndichte nicht-psoriatischer Normalhaut liegt. Es wurde daraus geschlossen, daß die DNS-Synthese (S-Phase) bei der psoriatisch veränderten Haut wesentlich verlängert ist.

Unsere Beobachtungen über die Verminderung der ^3H -Thymidinaufnahme im Zentrum des Herdes stützen diese Beobachtungen von BORN und KALKHOFF. Jedoch lag diese Hemmung des Thymidineinbaus in unseren Präparaten lediglich im Zentrum der Gewebsveränderungen vor, während in den Rändern der Einzeleffloreszenzen, wo entzündliche Reaktionen und epidermale Hyperplasie geringer sind (s. Abb. 2), eine hochgradig gesteigerte DNS-Synthese mit massiver Silberkornschwärzung anzutreffen war.

Analoge Verhältnisse wurden auch bei der Wundheilung beobachtet (Übersicht s. CHRISTOPHERS, 25). Der von zahlreichen Autoren erhobene Befund einer

verminderten DNS-Synthese am Wundrand mit Verlagerung der regenerativen Aktivitätszentrums etwa 500 Zellen entfernt von der Wunde weist daraufhin, daß exogene wie auch durch die Schädigung im subepidermalen Bindegewebe freiwerdende endogene Faktoren eine erhebliche Hemmung der epidermalen Regeneration direkt im Wundbezirk bewirken. Erst wenn durch Zellwanderung und durch Krustenbildung die Wunde geschlossen ist, wandert die DNS-Syntheseaktivitätszone näher an den Wundrand heran und erlaubt damit dem raschen Ersatz der Defektzonen.

Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei oberflächlicher Verwundung der Epidermis nach Hornschichtabriß gemacht werden, wobei ein charakteristisches Merkmal die Verzögerung des DNS-Synthese-Anstieges um etwa 2 Tage war (25,42,46).

Diese Befunde unterstützen die hier erhobenen Beobachtungen gehemmter metabolischer Funktionen im Zentrum der psoriatisch veränderten Epidermis. Wir glauben damit einen Hinweis auf mögliche pathogenetische Gangarten bei der Psoriasis vulgaris gefunden zu haben. Sie erlauben eine Erklärung verschiedener klinisch bekannter Phänomene und könnten es ermöglichen, näher an die eigentlichen Ursachen der Psoriasis vulgaris heranzutreten.

Es sei betont, daß die Psoriasis somit nicht mehr als ein ausschließlich epidermales oder ausschließlich dermales Geschehen interpretiert werden kann, sondern als Wechselreaktion von Dermis und Epidermis. Der reaktive Charakter der epidermalen Veränderungen wird dabei besonders deutlich. Die Problematik der epidermalen Reaktion auf ein dermales Geschehen erfordert eine weitere Bearbeitung.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 7 Patienten mit ausgedehnter Psoriasis vulgaris vom vorwiegend exanthematischen Typ wurden initiale psoriatische Hauteffloreszenzen in Lokalanästhesie excidiert. Die Hauteffloreszenzen maßen zwischen 2 und 4 mm im Durchmesser. Sie wurden mittels ^3H -Thymidin markiert und autoradiographisch histologisch verarbeitet. Zur quantitativen Analyse dieser Hautschnitte wurden jeweils 3 oder 4 aufeinanderfolgende Serienschnittpräparate der einzelnen Hautstückchen zur Bestimmung der Epidermisdicke planimetrisch vermessen. Es wurden weiterhin bei allen Schnitten die Zahl der ^3H -Thymidin markierten Epidermiszellen pro epidermaler Oberflächenlänge, sowie die Zahl der entzündlichen Zellen im Papillarkörper der oberen Dermis, ausgezählt.

Es zeigte sich histologisch, daß bei den initialen psoriatischen Effloreszenzen das dermale entzündliche Geschehen im Vordergrund steht und zu einer massiven Ödematisation des Papillarkörpers, sowie einer dichten Zellaggregation im perivaskulären Bereich der oberen Cutis führt. Als Reaktion kommt es zu einer anfangs mäßiggradigen Hyperplasie der Epidermis mit zentral verminderter, an den Herdrändern hochgradig gesteigerter, reparativer Epidermopoese

und initial ausgeprägten parakeratotischen Verhornungsstörungen. Quantitativ-histometrische Untersuchungen zeigen, daß der Umfang der epidermalen Gewebserneuerung wie auch das Ausmaß der Dickenzunahme bei der Psoriasis vulgaris in direkter Beziehung stehen zu der Ausdehnung der entzündlichen Dermisreaktion. Je stärker die cutane Entzündung sich entwickelt hatte, umso geringer war die Zahl der markierten Zellen und umso weniger ^3H -Thymidin wurde von den basalen Epidermiszellen aufgenommen. Die Befunde erlauben es, die Epidermisveränderungen bei der Psoriasis vulgaris als reaktiv-reparativ anzusehen. Sie stellen eine Antwort auf ein während der dermalen Entzündung freiwerdendes "toxisches Agens" dar.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BETTMANN, S.: Kapillarmikroskopische Untersuchungen bei Psoriasis.
Derm. Wschr., 83, 1223-1232 (1926)
2. BETTMANN, S.: Histochemistry of Psoriasis.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 74, 936-967
(1958)
3. BRAUN-FALCO, O.: The histochemistry of psoriasis.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 73, 936-976
(1958)
4. BRAUN-FALCO, O.: Zur Morphogenese der psoriatischen Hautreaktionen.
Arch. klin. exp. Derm., 216, 130-154
(1963)
5. BRAUN-FALCO, O.: Zum Problem der Psoriasis Vulgaris.
Jap. J. Derm., 78, 558-588 (1968)
6. BRAUN-FALCO, O.: Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese der Psoriasis vulgaris.
Fort. prakt. Derm., Bd. 6, S. 118-130 (1970). Springer, Berlin-Heidelberg-New York
7. BRAUN-FALCO, O.: Alterations in the skin from normal into psoriatic lesion.
Int. Symposium on Psoriasis, Palo Alto / USA, July 1971

8. BRAUN-FALCO, O. und G. BURG: Zur Histochemie der Capillaren bei Psoriasis vulgaris. Arch. klin. exp. Derm., 236, 173-189 (1970)
9. BRAUN-FALCO, O. und G. BURG: Das entzündliche Infiltrat bei Psoriasis vulgaris. Arch. klin. exp. Derm., 236, 297-314 (1970)
10. BRAUN-FALCO, O., E. CHRISTOPHERS und A! KURBAN: Abnormes Verhalten der epidermalen Regeneration bei Patienten mit Psoriasis vulgaris. Arch. klin. exp. Derm., 229, 276-284 (1967)
11. BRAUN-FALCO, O. und M. RUPEC: Die Verteilung der sauren Phosphatase bei normaler u. psoriatischer Verhornung. - Eine elektronenmikroskopisch-cytologische Untersuchung. Dermatologica (Basel), 134, 30-49 (1967)
12. BORN, W. und KALKOFF, W.: Zur DNS-Synthese der psoriatischen Epidermiszelle. Arch. klin. exp. Derm., 236, 43-52 (1969)
13. BRODY, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as revealed by electronmicroscopy.- 1. The dermo-epidermal junction and the stratum basale in keratosis without keratohyalin. J. ultrastruct. Res., 6, 304-323 (1962)

14. BRODY, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as revealed by electronmicroscopy. - 2. The stratum spinosum in parakeratosis without keratohyalin.
J. ultrastruct. Res., 6, 324-340 (1962)
15. BRODY, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as revealed by electronmicroscopy. - 3. Stratum intermedium in parakeratosis without keratohyalin.
J. ultrastruct. Res., 6, 341-353 (1962)
16. BRODY, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as revealed by electronmicroscopy. - 4. Stratum corneum in parakeratosis without keratohyalin.
J. ultrastruct. Res., 6, 354-367 (1962)
17. BRODY, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as revealed by electronmicroscopy. - 5. The noncornified layers in hyperkeratosis.
J. ultrastruct. Res. 8, 566-579 (1963)
18. BRODY, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as revealed by electronmicroscopy. - 6. The transition cells in hyperkeratosis.
J. ultrastruct. Res., 8, 580-594 (1963)
19. BRODY, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as revealed by electronmicroscopy. - 7. The stratum corneum in hyperkeratosis.
J. ultrastruct. Res., 8, 595-606 (1963)

20. BRODY, I.: The ultrastruktüre of the horny layer in normal and psoriatic epidermis as revealed by electronmicroscopy.
J. invest. Derm., 39, 519-527 (1962)
21. BRODY, I.: An electron microscopic investigation of the keratinization process in the epidermis.
Acta dermato.-venereol. (Stockholm), 40, 74-84 (1960)
22. BRODY, I.: Electro microscopic demonstration of mitochondria and x-cytomembranes with negativ contrast in the horny layer of parakeratotic psoriatic epidermis.
J. ultrastruct. Res., 7, 346-358 (1962)
23. CHRISTOPHERS, E.: Die Regeneration der normalen und hyperplastischen Epidermis.
Habilitationsschrift, München 1969
24. CHRISTOPHERS, E.: Pathogenetische Aspekte der Psoriasis.
Med. Klin., 67, 317-319 (1972)
25. CHRISTOPHERS, E.: Kinetic Aspects of Epidermal Healing.
In: Epidermal Wound Healing, Maibach-Rovee, pp. 53-69 (1972)
26. CHRISTOPHERS, E.: Correlation between Column Formation, Thickness and Rate of New Cell Produktion in Guinea Pig Epidermis.
Virchow's Archiv Abt. B, Zellpath., 10, 286-292 (1972)

27. CHRISTOPHERS, E. und BRAUN-FALCO, O.: Psoriatic Hyperplasia: Some Measurements.
Br. J. Derm. 83, 63-68 (1970)
28. FREESTein, W. L. and H. J. MAIBACH: Cell Renewal in Human Epidermis.
Arch. Derm., 92, 462-468 (1965)
29. FROST, P., G. D. WEINSTEIN and E. J. VAN SCOTT: The ichthyosiform dermatoses. - II. Autoradiographic studies of epidermal proliferation.
J. invest. Derm., 47, 561-567 (1966)
30. FRY, L.: The nature of psoriasis.
Br. J. Derm., 80, 835 (1968)
31. GANS, O. und G. K. STEIGLEDER: Histologie der Hautkrankheiten.
Bd. I., 307-319 (1955), Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg
32. GRÜNBACH, T.: Psoriasis vulgaris.
In: Dermatologie und Venerologie,
Bd. II/1, S. 472-493 (1958), Thieme, Stuttgart
33. HELL, E. and C. HODGSON: The uptake of ^3H -Thymidine by normal and psoriatic subjects. DNA synthesis in psoriasis.
Br. J. Derm. 78, 262-268 (1966)
34. HELMWIG, E. B.: Pathologie of psoriasis.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 73, 924-935 (1958)

35. ILLIG, L. und G. KOOPS: Die Blutgefäß-Reaktion bei der Psoriasis vulgaris. Histologische und capillarmikroskopische Untersuchungen. - I. Anatomische Rekonstruktion der "Psoriasis-Capillaren". Arch. klin. exp. Derm., 225, 408-423 (1966)
36. INGRAM, J. T.: Gedanken zur Psoriasis. Hautarzt, 11, 318-320 (1960)
37. INGRAM, J. T.: The uniqueness of psoriasis. Lancet, p. 121-123 (1964)
38. KEINING, E. und O. BRAUN-FALCO: Psoriasis vulgaris. In: Dermatologie und Venerologie. 2. Aufl. 1969, S. 405-420, J. F. Lehmann, München
39. LAGERHOLM, B. und A. FRITZ: Cellular changes in the psoriatic epidermis. - V. The submicroscopic intracellular distribution of mercury compound in the psoriatic epidermis. Arch. klin. exp. Derm., 47, 222-235 (1967)
40. LEVER, W. F.: Histopathology of the skin. Lippincott, 3rd, Ed. 1961, Philadelphia-Montreal
41. MONTGOMERY, H.: Dermatopathology, vol. I. pp. 309-352. (1967). Harper and Row, New York

42. PINKUS, H.: Examination of the epidermis by strip method of removing horny layers. Observations on thickness of the horny layer and on mitotic activity after stripping.
J. invest. Derm., 16, 383 (1951)
43. PINKUS, H. and A. H. MEHREGAN: The primary histologic lesion of seborrheic dermatitis and psoriasis.
J. invest. Derm., 37, 497-504 (1961)
44. POHL, P.: Quantitative Analyse der Epidermisstruktur: Abhängigkeit von Körperregion und Zellneubildungsrate.
Inaugural-Dissertation, München 1972
45. ROTHBERG, S., R. G. CROUNSE and J. L. LEE: Glycin-C¹⁴ incorporation into the proteins of normal str. corneum and the abnormal str. corneum of Psoriasis.
J. invest. Derm., 37, 497-504 (1961)
46. SCHELLANDER, F.: Reaktion von Epidermis und subepidermalem Bindegewebe auf Hornschichtabrisse.
Arch. klin. exp. Derm., 234, 158 (1969)
47. VAN SCOTT, E. J. and T.M. WKEL: Kinetics of Hyperplasia in psoriasis.
Arch. klin. exp. Derm., 88, 373-381 (1963)
48. WEDELL, G., M. A. COWAN, E. PALMER and S. RAMASWAMY: Psoriatic skin.
Arch. klin. exp. Derm., 91, 252-266 (1965)

49. WEINSTEIN, G. D. and P. FROST: Abnormal cell proliferation in psoriasis.
J. invest. Derm., 50, 253-259 (1968)
50. WEINSTEIN, G. D. and E. J. VAN SCOTT: Auto-radiographic analysis of turnover time of normal and psoriatic epidermis.
J. invest. Derm., 45, 257-262 (1965)

Bei Herrn Privatdozent Dr. med. E. Christophers bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und dafür, daß er mich jederzeit bereitwillig bei meiner Arbeit unterstützte.

Herrn Professor Dr. med. O. Braun-Falco habe ich zu danken, daß er es mir ermöglichte die Arbeiten an seiner Klinik durchzuführen.

Frl. Klahre danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei den technischen Arbeiten.

Lebenslauf

Am 17. 3. 1936 wurde ich als zweiter Sohn des Rektors Josef Parzefall und seiner Ehefrau Margarete, geb. Högl, in Altneuhaus/Opf. geboren.

Ab 1938 lebte ich in Schwarzenfeld/Opf. und besuchte dort von 1942 - 1947 die Volksschule, von 1947 an die Oberrealschule in Schwandorf i. Bay., an welcher ich 1956 das Abitur ablegte.

Anschließend studierte ich an der Technischen Hochschule in München das Fach Elektrotechnik. Dieses Studium brach ich 1960 nach bestandenem Vordiplom ab.

Im Sommersemester 1967 begann ich an der Universität in München mit dem Studium der Zahnmedizin. Im Sommer 1972 legte ich an derselben Universität das Staatsexamen ab und erhielt am 31. 7. 1972 die Bestallung als Zahnarzt.

